

Estratto da:

Dal trattamento farmacologico alla neuromodulazione: un approccio globale nella gestione della Sindrome di Gilles de la Tourette

Edoardo Monfrini¹, Christian Saleh^{2*}, Domenico Servello³, Phillip Jaszczuk⁴ and Mauro Porta³

1. Neurology Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, 20122 Milan, Italy; edoardo.monfrini@hotmail.it

2. University of Basel, 4001 Basel, Switzerland

3. Centro Malattie Extrapiramidali e Sindrome di Tourette, IRCCS Ospedale Galeazzi-Sant'Ambrogio, 20122 Milan, Italy; servello@libero.it (D.S.); mauroportamilano@gmail.com (M.P.)

4. Interdisciplinary Spine Center, Luzern Cantonal Hospital, University of Luzern, 6000 Luzern, Switzerland; philja.ja@gmail.com

* Correspondence: chs12us75010@yahoo.com

RIASSUNTO

La **Sindrome di Gilles de la Tourette (GTS)** è un **disturbo del neurosviluppo** caratterizzato da **tic motori e sonori**, che spesso include **deficit di attenzione, iperattività e comportamenti ossessivo-compulsivi**.

1. Le cause

La GTS nasce da un malfunzionamento in alcune vie di comunicazione nel cervello (chiamate **circuiti cortico-striato-talamo-corticali**). La disfunzione principale è un eccesso di attività di un "messaggero chimico o neuromediatore" chiamato **dopamina**.

2. Le strategie di cura

Poiché i sintomi sono **diversi da persona a persona** e **cambiano nel tempo**, la cura deve essere **personalizzata**.

A. Trattamento comportamentale

I trattamenti non farmacologici sono fondamentali, soprattutto per i casi più lievi. Il principale è l'**HRT (Habit Reversal Therapy)**, un tipo di approccio psicologico cognitivo-comportamentale che aiuta le persone con GTS a prendere consapevolezza dei tic e a sostituirli con movimenti meno evidenti.

B. Trattamenti farmacologici

L'utilizzo dei trattamenti farmacologici è spesso **"empirico"** (basato sull'esperienza clinica); attualmente i farmaci approvati nello specifico per la cura della GTS sono relativamente pochi.

- **Per i tic:** i farmaci più utilizzati **agiscono sulla dopamina**, ma richiedono **attenti controlli** per monitorare eventuali problematiche cardiache, sul metabolismo e neurologiche. Altri farmaci impiegati sono gli **agonisti dei recettori alfa-2**.

- **Per i tic focali:** se il tic è localizzato (es. solo al collo) e non risponde ai farmaci orali, si possono utilizzare **iniezioni di tossina botulinica**.
- **Per i comportamenti ossessivi-compulsivi:** si utilizzano farmaci che **agiscono sul neuromediatore serotonina**.
- **Altre opzioni:** Farmaci a base di **cannabinoidi** o antiepilettici possono essere utili in casi selezionati.

Principio fondamentale: quando si inizia una terapia farmacologica, si deve sempre seguire l'approccio **"iniziale con dose ridotta, procedere lentamente"** ("**start low, go slow**") per trovare la dose corretta con il minimo di effetti collaterali.

C. Interventi chirurgici

Per le persone con GTS con tic **"refrattari"** (che non rispondono a nessun farmaco o terapia), una possibilità è la **Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS)**, che consiste nell'impiantare degli elettrodi nel cervello. Viene attualmente considerato un intervento ancora in fase sperimentale e non c'è pieno accordo sul punto esatto del cervello da stimolare.

Conclusione

L'attuale gestione della GTS risulta essere un percorso che **combina trattamenti comportamentali, farmacologici ed eventualmente la chirurgia**, con l'obiettivo di adattare continuamente la cura alle esigenze della singola persona con GTS, che cambiano nel tempo.

INTRODUZIONE

Questo articolo rappresenta una revisione della letteratura disponibile nella gestione e trattamento della GTS. L'obiettivo principale è fornire una guida pratica, vista la complessità della gestione e la necessità di personalizzazione della stessa.

1. Cos'è la GTS?

La GTS è un disturbo che inizia in infanzia o adolescenza ed è caratterizzata dalla presenza di **tic**:

- **tic motori multipli:** movimenti involontari e ripetuti (es. strizzare gli occhi, scuotere la testa).
- **almeno un tic sonoro (o fonico):** suoni o vocalizzazioni involontarie (es. grugniti, schiarimenti di gola, ripetizione di parole).

Presenza di altre problematiche: oltre ai tic, le persone con GTS hanno spesso altri disturbi che complicano il quadro clinico, come:

- **Disturbo Ossessivo-Compulsivo o di comportamento (OCD/OCB)**
- **Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD)**
- **Ansia, problemi di umore e aggressività.**

2. Perché sorge la GTS?

La causa principale è legata ad un malfunzionamento in alcune aree del cervello (in particolare nel circuito chiamato **cortico-striato-talamo-corticale**), che regola il movimento, il controllo e la formazione delle abitudini.

Gli studi, attualmente disponibili, suggeriscono che le persone con GTS presentano un'**iperattività della dopamina** (un messaggero chimico o neuromediatore del cervello) e problemi anche con altri messaggeri come il glutammato, l'acido gamma-amino butirrico (GABA), la serotonina e l'istamina. In sostanza, la GTS è caratterizzata da un "**disordine di coordinazione**" tra diversi sistemi cerebrali.

3. La sfida del trattamento

Trattare la GTS è difficile per diversi motivi:

- a. **I tic si modificano nel tempo:** spesso i tic vanno e vengono (si "acuiscono e si attenuano"). Il trattamento deve necessariamente essere flessibile e adeguato al momento specifico della singola persona con GTS.
- b. **Manca di farmaci specifici:** molti dei farmaci utilizzati per gestire i tic non sono stati sviluppati specificamente per la GTS (sono usati "fuori indicazione"), rendendoli costosi o difficili da reperire.
- c. **Non bastano i farmaci:** l'intervento migliore spesso combina il **trattamento farmacologico** con quello **comportamentale (HRT)**.
- d. **Si deve trattare tutto:** non bisogna curare solo i tic, ma anche i problemi associati (ADHD, OCD/OCB, aggressività), che a volte possono essere anche più invalidanti degli stessi tic.
- e. **Adesione alla terapia:** le persone con GTS (o i genitori, se figli minorenni) a volte non seguono le indicazioni di prescrizione dello Specialista, spesso per timore di insorgenza di effetti collaterali (es. aumento di peso o sonnolenza).

4. Come si approcciano i tic?

L'intervento è necessario solo quando i tic hanno un **impatto significativo** sulla vita quotidiana, sulla scuola o sul lavoro. L'obiettivo non è eliminare tutti i tic, ma **migliorare la qualità della vita**.

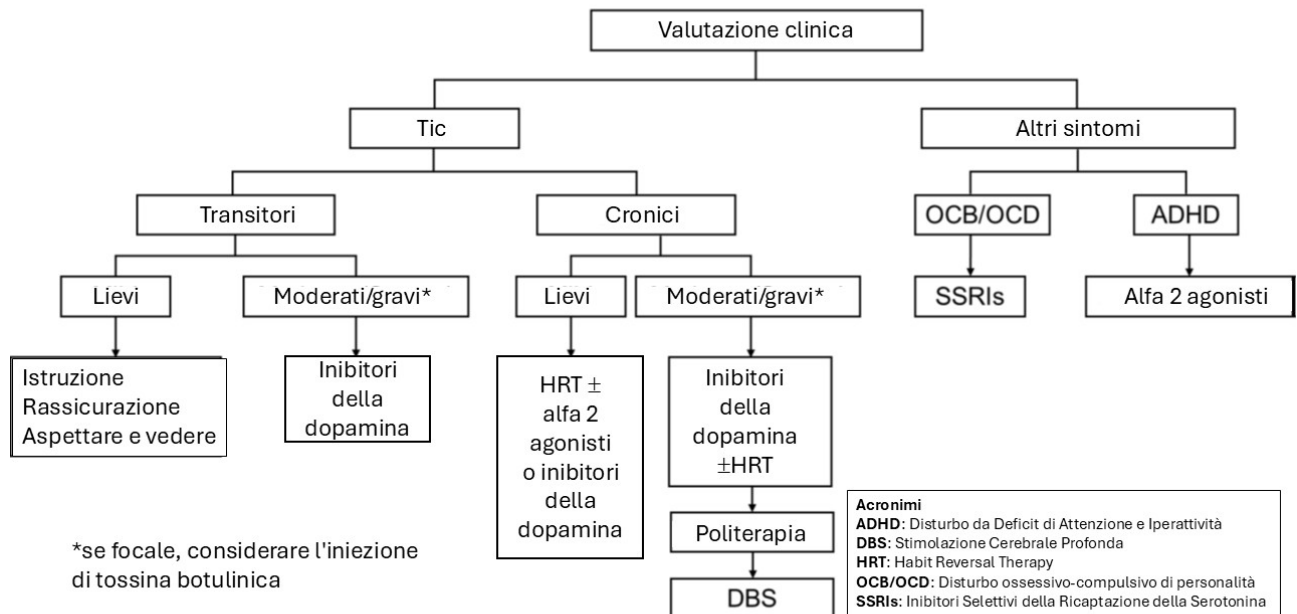
L'approccio è graduale:

1. **Tic transitori o lievi:** si suggerisce un affiancamento educativo e di rassicurazione e utilizzare l'approccio "*wait and see*" (aspettare e osservare). I tic potrebbero risolversi da soli.
2. **Tic cronici:**
 - **Lievi:** HRT ed eventuale trattamento farmacologico

- **Moderati/Gravi:** trattamento farmacologico oltre HRT o una combinazione delle due.

3. **Alti sintomi (OCD/OCB, ADHD):** trattamento farmacologico.

Qui a seguire diagramma di flusso della gestione terapeutica della GTS.



- ➔ **Regola fondamentale per l'utilizzo dei farmaci:** è indispensabile **"iniziale con dose ridotta, procedere lentamente"** ("start low, go slow") per trovare la dose minima efficace e limitare gli effetti collaterali.
- ➔ Nella maggior parte dei casi, i sintomi **migliorano spontaneamente in tarda adolescenza o all'inizio dell'età adulta**, permettendo una riduzione o sospensione dei farmaci.
- ➔ **Approccio integrato:** la gestione più efficace della GTS richiede un **team multidisciplinare** (Neuropsichiatri infantili, Neurologi, Psichiatri, Terapisti Comportamentali e Neurochirurghi), che operi congiuntamente per creare una strategia **altamente personalizzata** per della singola persona con GTS.

HABIT REVERSAL THERAPY

1. Che cos'è l'HRT?

L'HRT è una **terapia strutturata** che ha due obiettivi principali:

- **Aumentare la consapevolezza:** aiuta la persona con GTS a rendersi conto di quando il tic sta per arrivare (spesso c'è una sensazione di avviso chiamata "sensazione premonitrice").
- **Sostituire il tic:** insegna a reagire alla sensazione premonitrice con una **"risposta concorrente"** (un movimento o un comportamento alternativo che sia socialmente accettabile e che non permetta al tic di manifestarsi).

2. Come Funziona la Terapia?

La terapia viene di solito svolta in ambulatorio nell'arco di **tre o quattro mesi** e include vari passaggi chiave:

- **Allenamento alla consapevolezza:** la persona con GTS impara a riconoscere esattamente quando e come si manifesta il tic.
- **Tecniche di rilassamento:** per gestire l'ansia che può peggiorare i tic.
- **Allenamento alla risposta concorrente:** si impara e si esercita il nuovo comportamento sostitutivo al tic.

Durante tutto il periodo di trattamento con HRT, alle persone con GTS e a chi li assiste, è richiesta una **registrazione dell'andamento della frequenza dei tic per valutare i progressi**.

3. Efficacia, impatto sul cervello e limiti

- **Efficacia dimostrata:** l'HRT è considerata una **terapia comportamentale di prima linea** (cioè tra le prime da provare) per la GTS a tutte le età.
- **Effetti sul cervello:** gli studi più recenti dimostrano che l'HRT non è solo un "trucco" comportamentale, ma determina **cambiamenti misurabili nell'attività del cervello** (plasticità neuronale). La terapia aiuta a riequilibrare le stesse aree cerebrali (i circuiti cortico-striatali) che sono coinvolte nella generazione dei tic, offrendo quindi una **soluzione non farmacologica** per il controllo dei movimenti involontari.
- **Limite:** nonostante la sua efficacia sia dimostrata, il suo utilizzo non è ancora molto diffuso in quanto **Terapeuti adeguatamente formati** sono in numero limitato.

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Qui a seguire una tabella che riporta la classe farmacologica, i principi attivi, il funzionamento e i pro e contro delle singole classi farmacologiche utilizzate nella gestione della GTS.

Classe farmacologica	Principi attivi	Come Funzionano	Pro e Contro
Antipsicotici/ neurolettici	<i>Prima generazione:</i> aloperidolo, pimozide, flufenazina <i>Seconda/Terza generazione:</i> risperidone, aripirazolo	Bloccano i recettori della dopamina (antagonisti dei recettori della dopamina) Sono molto efficaci nel ridurre i tic	PRO: Da tempo trattamenti "pilastro" nella GTS, efficaci nella riduzione dei tic - aripirazolo, preferito per il suo miglior bilancio efficacia/tollerabilità CONTRO: Rischio di effetti collaterali significativi - effetti extrapiramidali, discinesia tardiva, disturbi cardiaci, disturbi metabolici (aumento di peso, e della glicemia)
Depletori delle monoamine	Tetrabenazina, deutetrabenazina, valbenazina	Riducono la quantità di dopamina disponibile nel cervello Efficaci nel ridurre i tic	PRO: Efficaci nella riduzione dei tic, minor rischio di discinesia tardiva rispetto agli antagonisti dei recettori della dopamina CONTRO: Sonnolenza, parkinsonismo, depressione
Agonisti dei recettori alfa-2	Clonidina, guanfacina	Riducono il rilascio di noradrenalina Efficaci nel ridurre i tic associati a ADHD	PRO: Utili per i pazienti con GTS di nuova diagnosi e in caso di comorbidità (ADHD, impulsività) CONTRO: Efficacia modesta, sonnolenza, affaticamento, rischio di ipotensione e ipertensione di rimbalzo se interrotti bruscamente
Neurotossina	Tossina botulinica (prodotta dal batterio <i>Clostridium botulinum</i>)	Inibisce il rilascio di acetilcolina nella giunzione neuro-muscolare, causando rilassamento muscolare temporaneo nel sito di iniezione Utilizzata in caso di tic localizzati in specifiche aree del corpo (es. collo)	PRO: Efficace nel ridurre i tic motori focali e alcuni tic vocali che non rispondono ai farmaci orali, allevia l'urgenza premonitrice CONTRO: Effetti temporanei (richiede iniezioni ripetute), potenziale debolezza muscolare focale o ipofonia transitoria
Antiepilettici	Topiramato, levetiracetam	Modulano l'eccitabilità neurale, potenziando l'inibizione GABAergica Riducono la gravità dei tic, e migliorano gli impulsi premonitori dei tic	PRO: Effetti promettenti nel ridurre la gravità dei tic e nel migliorare gli impulsi premonitori CONTRO: Nessun farmaco di questa classe è diventato una terapia standard per la GTS; effetti collaterali quali sonnolenza, perdita di appetito e peso corporeo, disfunzione cognitiva
Cannabinoidi	Cannabidiolo (CBD), delta-9-tetra-idro- cannabinolo (THC)	Agiscono sul sistema endocannabinoide Sembra riducano in maniera non specifica i tic	PRO: Alcuni pazienti riportano miglioramenti soggettivi CONTRO: Non considerati trattamenti da utilizzare di routine per evidenza di efficacia limitata/inconsistente; rischio di effetti collaterali quali psicosi
GABAergici	Clonazepam, baclofen	Incrementano l'attività dei recettori del GABA-A Possiedono un'efficacia potenziale sulla soppressione dei tic	PRO: Alcuni studi in aperto suggeriscono potenziale beneficio sui tic CONTRO: Non sono trattamenti standard; gli effetti collaterali più comuni sono rischio di tolleranza, sedazione, deterioramento della memoria, sonnolenza
Agonista del recettore nicotinico dell'acetilcolina	Nicotina	Influenza in sistema dopaminergico Riduce la frequenza e la gravità dei tic	PRO: Alcuni studi dimostrano una riduzione della frequenza dei tic e un miglioramento dell'attenzione CONTRO: Non sono trattamenti standard per efficacia incostante e spesso di breve durata; effetti collaterali più comuni sono nausea, cefalea, sedazione

ADHD: Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*)

GABA: acido gamma-ammino-butyrico

GTS: Sindrome di Gilles de la Tourette

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI SINTOMI NON MOTORI

1. Trattamento dei Sintomi Associati

Nella GTS, è fondamentale curare anche i sintomi che non sono tic, come in OCD/OCB e l'ADHD.

A. Disturbo Ossessivo-Compulsivo o di comportamento (OCD/OCB)

- **Primo intervento:** la **terapia cognitivo-comportamentale** è il primo approccio, spesso in combinazione con farmaci.
- **Farmaci:** si usano gli **SSRI** (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina – es. sertralina o fluoxetina) per ridurre le ossessioni e l'ansia. Questi farmaci non curano i tic direttamente, ma possono indirettamente ridurli.

⚠ **Attenzione:** In alcune persone con GTS, gli SSRI possono **peggiore i tic**. Per questo, è cruciale un attento monitoraggio.

- **Alternative:** in caso di risposta parziale o intolleranza agli SSRI, può essere utilizzato un **antidepressivo triciclico**, in particolare la **clomipramina**, che ha dimostrato efficacia nei sintomi ossessivo-compulsivi, sebbene con un profilo di tollerabilità meno favorevole.
- **Nuove prospettive:** è in studio **pimavanserin**, un agonista inverso della serotonina che agisce selettivamente sui recettori 5-HT_{2A} della serotonina, potenzialmente utile senza influire direttamente sulla dopamina. Nei casi più resistenti possono essere considerati anche **antipsicotici** in monoterapia o in combinazione.

B. Deficit di attenzione e iperattività (ADHD)

- **Bambini in età prescolare:** sono preferite le **terapie comportamentali**.
- **Bambini in età scolare e adolescenti:** si usano spesso i farmaci. I più consigliati sono gli **agonisti dei recettori alfa 2** (es. clonidina), in quanto aiutano a gestire sia l'ADHD sia i tic. Farmaci stimolanti, come metilfenidato, possono essere necessari, ma si preferisce usarli solo dopo aver stabilizzato i tic, perché a volte possono peggiorarli.

2. Neuromodulazione

Quando i farmaci e le terapie comportamentali non funzionano, si ricorre a tecniche avanzate chirurgiche chiamate di "neuromodulazione".

A. Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS)

- **Cos'è:** la DBS è un intervento chirurgico in cui vengono impiantati degli **elettrodi** in aree specifiche del cervello per regolarne l'attività.
- **Quando si usa:** è considerata come **ultimo rimedio in caso di tic gravi e refrattari** (che non rispondono ad altre cure).

- **Risultati e limiti:** sebbene circa **350 persone** nel mondo l'abbiano ricevuta con risultati spesso positivi, la DBS **non è ancora ufficialmente approvata** per la cura della GTS, e gli esperti non hanno ancora trovato un consenso sull'area esatta del cervello da stimolare.
- **Età dell'intervento:** di solito viene effettuata tra i 18 e i 25 anni, ma alcuni esperti sostengono che andrebbe considerata anche prima per evitare danni sociali e psicologici a lungo termine dovuti ai tic gravi.

B. Altre Tecniche (ancora sperimentali)

Altre strategie, come la stimolazione del nervo vago (**VNS**) o la stimolazione magnetica/elettrica non invasiva del cervello (**rTMS** e **tDCS**), sono in fase di studio ma non sono ancora pronte per l'uso clinico di routine.



CONCLUSIONE

La gestione della GTS risulta essere **complessa** in quanto deve bilanciare la riduzione dei tic con la cura dei sintomi associati (OCD/OCB, ADHD). Il successo di un trattamento si misura non solo dalla riduzione dei tic, ma soprattutto dal **miglioramento della qualità di vita** della persona con GTS, richiedendo un approccio flessibile e multidisciplinare.